

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003. 12. 01

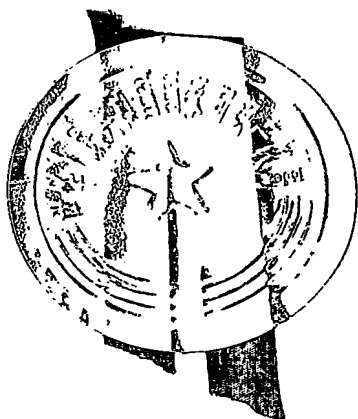
申 请 号： 2003101200308

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 辉伐他汀及其合成方法和以辉伐他汀为原料药的制剂

申 请 人： 叶红平 孙萌 ( M e n g S u n )

发明人或设计人： 叶红平、孙萌



中华人民共和国  
国家知识产权局局长

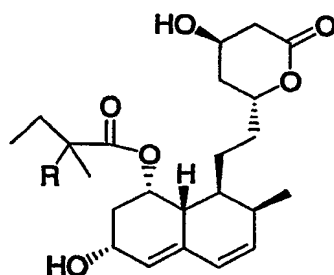
王 景 川

2004 年 12 月 13 日

BEST AVAILABLE COPY

## 权利要求书

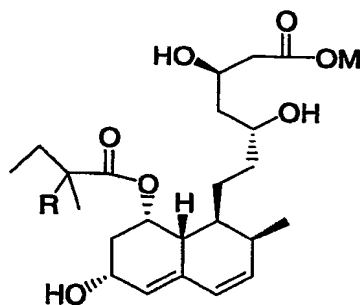
1、一种降低血脂的新型他汀类小分子化合物辉伐他汀，分子结构式为：



式 (I)

其中，官能团 R 可以是甲基，乙基，丙基，异丙基，或丁基。

2、一种降低血脂的新型他汀类小分子化合物辉伐他汀，是式 (I) 的衍生物，分子结构式为：

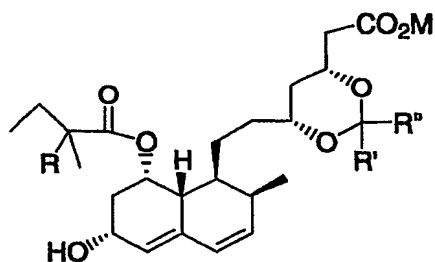


式 (II)

其中，官能团 R 可以是甲基，乙基，丙基，异丙基，或丁基；

M 是金属离子，如锂，钠，钾，钙等。

3、一种降低血脂的新型他汀类小分子化合物辉伐他汀，是式 (I) 的衍生物，分子结构式为：



式 (III)

其中，官能团 R 可以是甲基，乙基，或丙基；

R' 可以是甲基，乙基，丙基，异丙基，或丁基；

R'' 可以是甲基，乙基，丙基，异丙基，或丁基；

M 是金属离子，如锂，钠，钾，钙等。

4、权利要求 1 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其特征在于以普伐他汀为原料，该反应使用在碱金属盐保护羧酸基的条件下，用烷基卤在氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基的 2-位上进行烷基化反应而得。

5、权利要求 4 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其特征在于所用的烷基卤是溴甲烷、碘甲烷。

6、权利要求 1 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其特征在于以普伐他汀为原料，酰胺作为羧酸基保护，相应的硅醚保护羟基，用烷基卤通过改换氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基为 2,2-二甲基丁酰基反应。

7、权利要求 6 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其特征在于所用的硅醚是叔丁基二甲基硅醚。

8、权利要求 2 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其

特征在于式 (I) 的开环 $\beta$ -羟基羧酸和相应的碱，直接成盐反应。

9、权利要求 8 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其特征在于所用的碱是氢氧化锂或氢氧化钠或氢氧化钾。

10、权利要求 3 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其特征在于式 (I) 的开环 $\beta$ -羟基羧酸的邻二羟基，在相应的酮，或是相应的 2, 2-双烷氧基丙烷作用下，酸催化转化为六员环缩酮，而相应的羧酸基在相应的碱作用下，成盐反应转化为盐。

11、权利要求 10 中所描述的降低血脂的辉伐他汀的合成方法，其特征在于所用的碱是氢氧化锂或氢氧化钠或氢氧化钾。

12、以辉伐他汀为原料药的制剂，其特征在于含有有效量的式 (I) 或式 (II) 或式 (III) 化合物和药学上可接受的载体。

# 说明书

## 辉伐他汀及其合成方法 和以辉伐他汀为原料药的制剂

### 发明领域:

本发明涉及他汀类化合物,更确切地说涉及新型的他汀类小分子化合物及其合成方法和以辉伐他汀为原料药的制剂。

### 发明背景:

随着科学的发展,人们逐渐认识到胆固醇、脂肪及吸烟、运动少等不良生活习惯是心血管疾病的基本病因,脂质异常是导致动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素,近年来由此造成的心脑血管疾病的发病率和死亡率均呈上升趋势。据调查,成人中血总胆固醇(TC)或甘油三酯(TG)升高者约占 10%~20%,甚至儿童中也有近 10%者血脂升高,而且高血脂症的发生率还有逐渐上升的趋势。因此,防治心血管疾病、研制血脂调节药被提到新的日程,近年来推出了大量降血脂药,其中他汀类药物倍受人们的重视。

他汀类药物,即羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑止剂 (HMG-CoA-R1),是二十世纪末期人类的重大发现之一,对心脑血管疾病具有良好的防治作用。自 1987 年第一个他汀类药物洛伐他汀 (lovastatin) 上市以来,此类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂已经获得了临床和市场的巨大成功。

他汀类药物的侧链结构有与羟甲基戊二酰辅酶 A 相似的部分,能竞争性地抑制胆固醇 (CH),使其合成减少,因而有清除高血脂的作用。大量临床试验,尤其是全球性大规模临床研究已经确认,他汀类药物治疗具有预防和减少原发性和继发性冠心病风险及其死亡率的功效,而冠心病则是当今世界人口最主要的死因之一。对各种大量研究数据的分析结果还已揭示,他汀类药物的上述作用与它们降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的幅度有关并呈线性正相关关系。因此,最大程度地减少血清胆固醇水平将能获得更大的临床效果。除此之外,新的适应症市场也可能出现。目前,他汀类药物已经进入治疗阿尔茨海默病和多发性硬化

病的临床试验。

他汀类药物的主要特点是减少内源性胆固醇合成,防止动脉粥样硬化的发生和发展,适用于原发性高胆固醇血症。他汀类药物除了作为调脂药物,现在发现它还对骨质疏松症、老年痴呆症、心脏病、器官移植、中风和糖尿病都有一定的疗效,如果进一步开发此类药物,无疑为他汀类药物在激烈的市场竞争中又增添了重量级的筹码。

虽然目前上市的他汀类药物种类繁多,主要有洛伐他汀 (Lovastatin)、辛伐他汀 (Simvastatin)、普伐他汀 (Provastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin) 等。但是,普伐他汀的亲水性相当高,这意味着其被动扩散能力较低,故其用药量相对较高,而辛伐他汀 (Simvastatin) 的亲水性又较低,也使其用药量相对较高;而且,高血脂症患者接受现有他汀类药物治疗后仍有相当比例患者的脂质水平不能达到控制指标。

#### 发明目的:

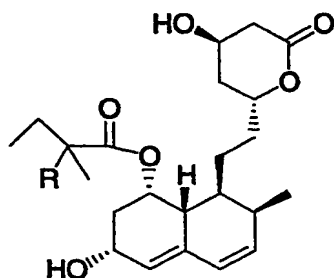
本发明的目的在于提供一种降低血脂效力更强、可有效防治心血管疾病的新型他汀类小分子化合物——辉伐他汀。

本发明的目的还在于提供辉伐他汀的合成方法。

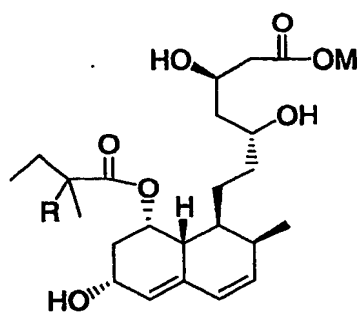
本发明进一步目的还在于提供以辉伐他汀为原料药的制剂。

#### 化合物详述:

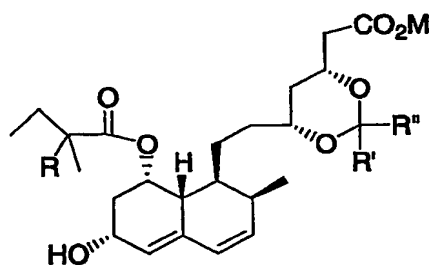
本发明的辉伐他汀,即羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (HMG-CoA-R1),包括第一、二、三类,分子结构式分别如下面式 (I)、式 (II)、式 (III) 所示:



式 (I)



式 (II)



式 (III)

其中, 官能团 R 可以是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 和丁基;

R' 可以是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 和丁基;

R'' 可以是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 和丁基;

M 是金属离子, 如锂, 钠, 钾, 钙等。

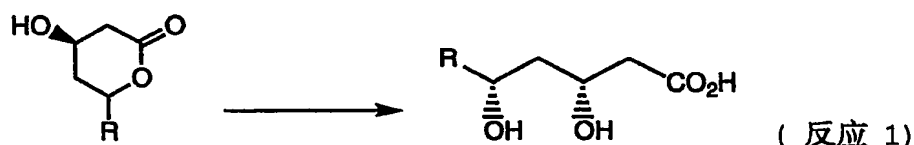
辉伐他汀具有他汀类药物共有的药效基团二羟基庚酸部分, 是以普伐他汀 (provastatin) 作为起始物的半合成小分子他汀类化合物, 具有合适的亲水性, 有更好的疗效和较低的用量。

对于所有的他汀类小分子药, 关键生物活性部分是手性的开环 $\beta$ -羟基羧酸。

辉伐他汀虽具有他汀类药物共有的药效基团二羟基庚酸部分, 但其分子的其余结构却与其它同类药物相异, 其中比辛伐他汀 (Simvastatin) 多出的一个羟基使它呈现相对较低的亲脂性性质。第一类辉伐他汀在 pH 7.4 时测得的 log D 值为 0.82, 低于其它多数上市各他汀类药物 (约在 1.1~1.7 间)。辉伐他汀的亲水性意味着其被动扩散能力较低, 故难于进入非肝细胞。但它却可通过选择性有机阴离子转运过程而为肝细胞大量摄入, 具有选择性分布并作用于肝中 HMG-CoA 还原酶的特点。辉伐他汀的相对水溶性性质还使其能够避免在消除前即需细胞色

素 P450 广泛代谢的缺陷，所以它的药物相互作用潜力也有望大大降低。

本发明中的第一类辉伐他汀为无活性的内酯化合物，和辛伐他汀一样，都需要经肝脏羟化成开环的 $\beta$ -羟基羧酸等活性抑制物而发挥药理作用，反应如下所示：



本发明所描述的第二类辉伐他汀为活性的药物，它们已是(M=H) 活性开环 $\beta$ -羟基羧酸，或是一种易于转化成活性开环 $\beta$ -羟基羧酸的他汀类药物的衍生物(M=Li, Na, K, 或 Ca)。其中比第一类辉伐他汀多出的两个羟基和一个羧基使它呈现相对更低的亲脂性性质。第二类辉伐他汀在 pH 7.4 时测得的 log D 值为 0.42，与普伐他汀(provastatin)相当而远低于其它多数上市的各他汀类药物。

为了更易于制剂和提高辉伐他汀的化学稳定性，本发明设计了第三类辉伐他汀类药物，它们是一种相对稳定，又更易于转化成活性开环 $\beta$ -羟基羧酸的他汀类药物的衍生物。它们能利用人类胃部内高酸性(低 pH 值)的条件，进行化学催化而转化成开环的 $\beta$ -羟基羧酸活性药物。因为药物在到达肝脏前已是活性抑制物，因此这类新型他汀类药物不仅降低了肝脏的负荷，而且减低了必需在肝脏内转化的量，从而减少了因代谢作用而造成的损失。本发明化合物具备较高的生物利用度，可以降低用量。

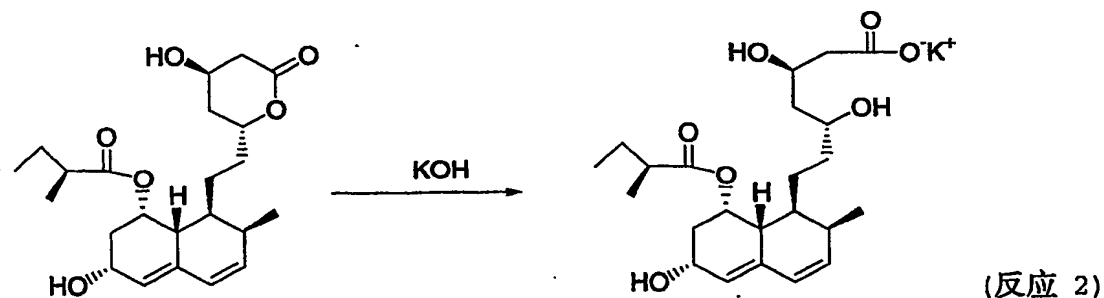
#### 化学合成：

第一类辉伐他汀(Huvastatin)可以普伐他汀为原料，合成方法是在氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基的 2-位上进行烷基化反应。

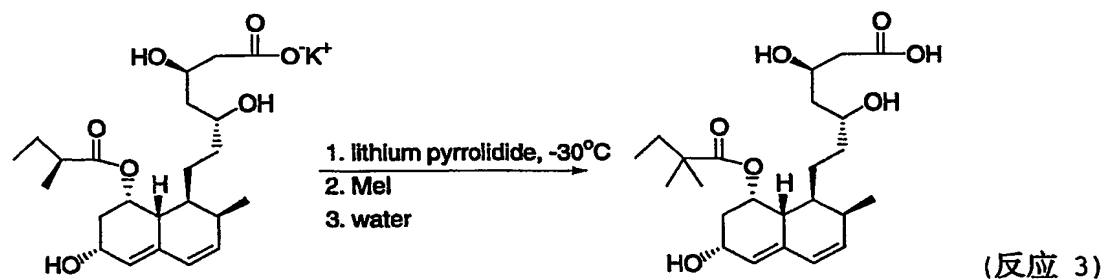
其中一个代表性药物经过如下面所示的三步反应合成而得。

第一步反应(反应 2)是将普伐他汀内酯分子打开成碱金属盐。此步反应一般采用易和水生成共沸物的有机溶液作溶剂，比如苯，甲苯，环己烷等。反应中使用等当量的碱，最理想的是钾盐，如氢氧化钾。反应中需要少量的 C1-C3 有机醇。此步反应一般在 1 小时左右结束。蒸发溶剂后可得干燥的相应的盐。

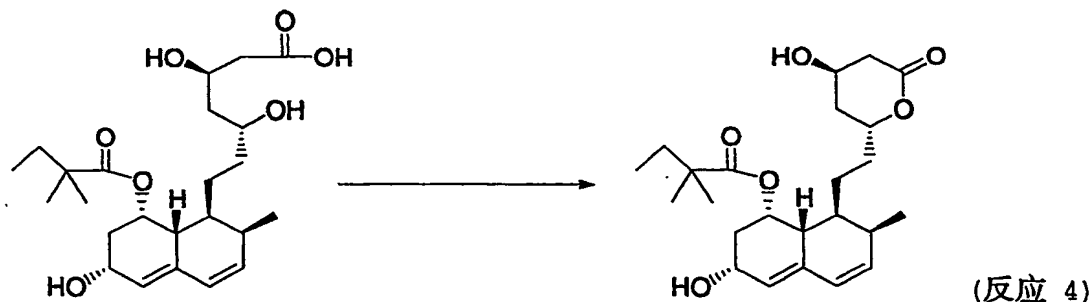




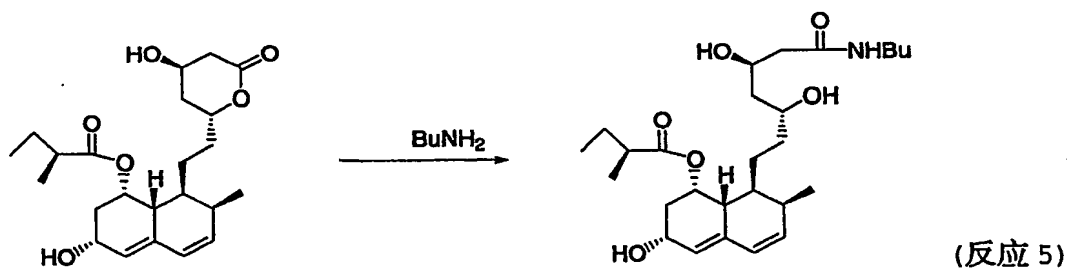
第二步反应(反应 3)一般在四氢呋喃, 乙醚, 丁甲醚等溶剂内进行。反应温度介于 $-50^{\circ}\text{C}$  到 $-25^{\circ}\text{C}$  之间。大多数情况下是反应温度介于 $-35^{\circ}\text{C}$  到  $-30^{\circ}\text{C}$  之间。反应中碱要过量, 使用的碱一般是金属胺盐, 比如二乙酰胺锂, 钾, 钠; 二甲酰胺锂, 钾, 钠; 等等。在加入碱几个小时后, 加入设计中的烷基卤如溴甲烷、碘甲烷。反应一般用水中止。反应产物一般用甲苯, 环己烷等在 pH 3-4 萃取出来。



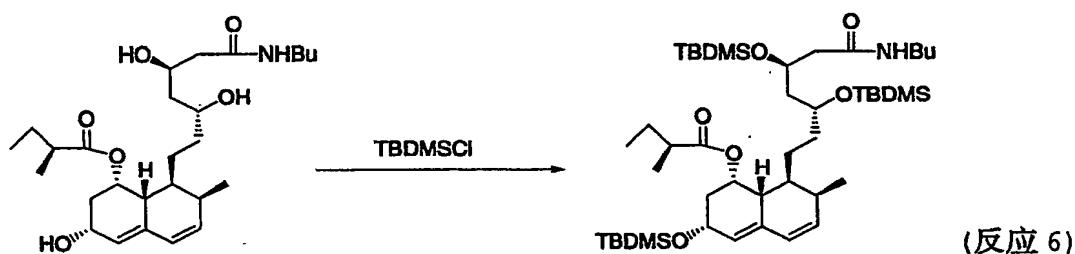
第三步反应(反应 4)是生成环内酯。反应一般在甲苯, 环己烷等内回流 3-20 个小时。也可以由酸催化环化反应生成。此反应中所使用的酸催化剂可以是非亲核性的有机强酸, 如对甲苯磺酸, 甲磺酸, 等等; 或无机酸如硫酸, 磷酸, 等等; 或酸性离子交换树脂, 等等。



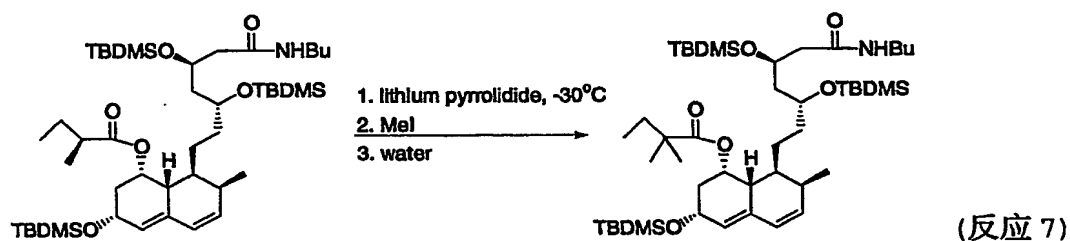
辉伐他汀还有其它几种合成方法，如下面所示的反应 5--11:



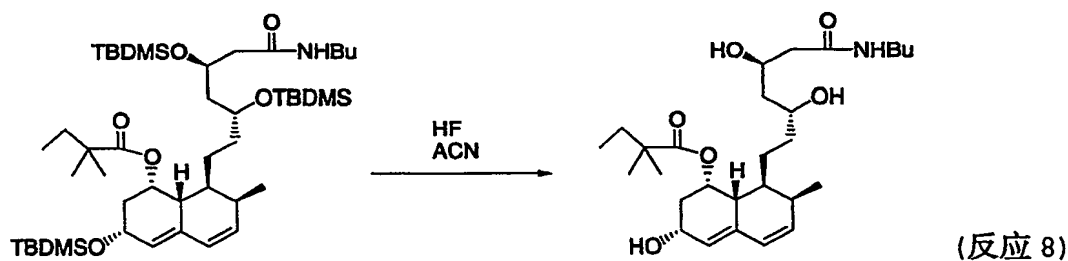
羧酸基保护：有机氨和环己内酯反应而生成相应的酰胺



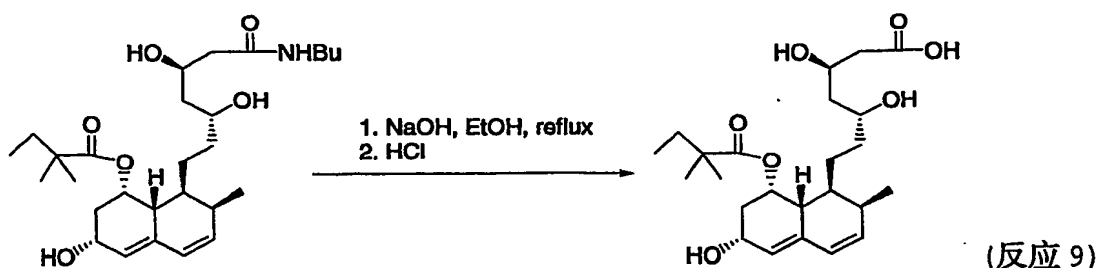
羟基保护：所有的羟基被转化为相应的硅醚，如叔丁基二甲基硅醚。



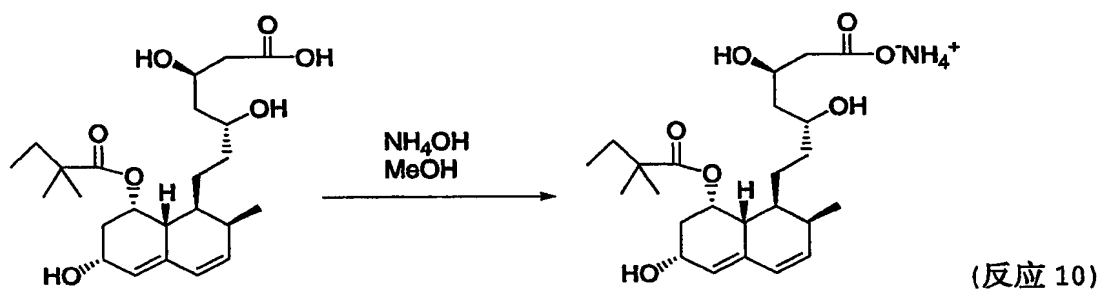
氢化萘环的 8-位的 2-甲基丁酰基的 2-位上甲基化反应。



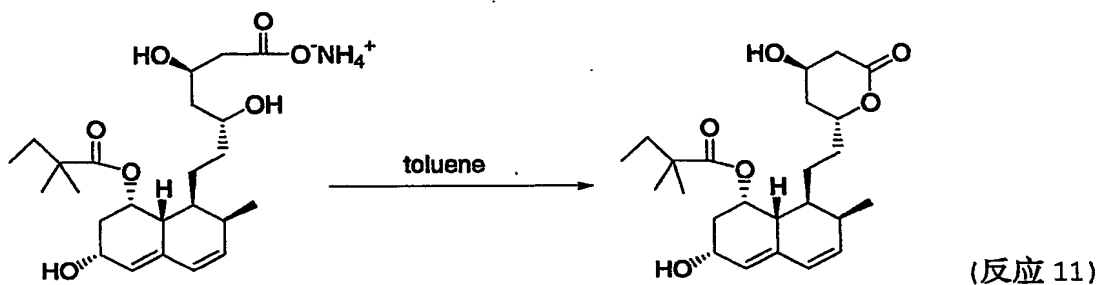
羟基去保护：所有叔丁基二甲基硅醚的羟基被转化为相应的羟基。



羧基去保护：相应的酰胺被转化为羧基。



羧基转化为相应的氨盐而易于重结晶纯化。



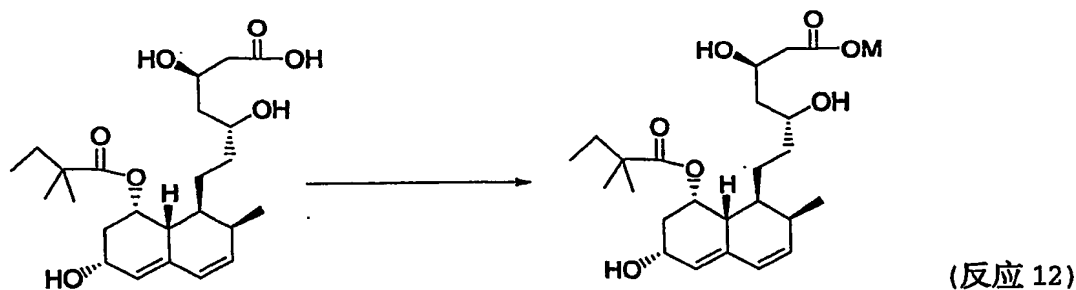
环内酯化反应而得到相应的第一类辉伐他汀

即 2,2-二甲基丁酸-3-羟基-8-[2-(4-羟基-6-氧代-2-四氢吡喃基)-乙基]-7-甲基-1,2,3,7,8,8a-六氢化萘酯。

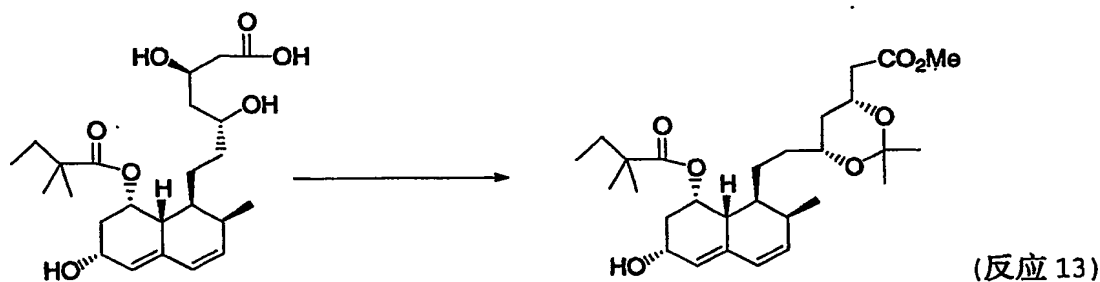
第二类辉伐他汀 (Huvastatin) 可以经过下列所示一步反应合成而得。

第一类辉伐他汀的开环β-羟基羧酸和相应的碱的直接成盐反应。

所述的相应碱可以是 氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾。而钙盐的合成则是通过阳离子交换而得，如用盐酸钙或氯化钙等来沉淀相应的钠盐，钾盐。



第三类辉伐他汀 (Huvastatin) 可以经过下列所示两步反应合成而得。



2,2-二甲基丁酸-3-羟基-8-[2-(6-甲酯化甲基-2,2-二甲基[1,3]-二噁烷基)-乙基]-7-甲基-1,2,3,7,8,8a-六氢化萘酯

第一步反应是起始物中的间二羟基转化为六员环的缩酮,同时分子中的羧基被转化为相应的开环酯。适合此步反应的试剂可以是相应的酮,或是相应的 2,2-双烷氧基丙烷。2,2-双烷氧基丙烷中的烷氧基是 C1-C3 的烷氧基,比如 2,2-二甲氧基丙烷, 2,2-二乙氧基丙烷, 2-甲氧基-2-乙氧基丙烷, 2,2-二丙氧基丙烷,等等。也可以使用相应的酮作为起始物,如丙酮,甲乙酮,戊酮,等等,而反应所需相应的醇就是甲醇,乙醇,丙醇,等等。

此反应中所使用的催化剂可以是非亲核性的有机强酸,如对甲苯磺酸,甲磺酸,等等;或是无机酸如硫酸,磷酸,等等;或是酸性离子交换树脂,等等。

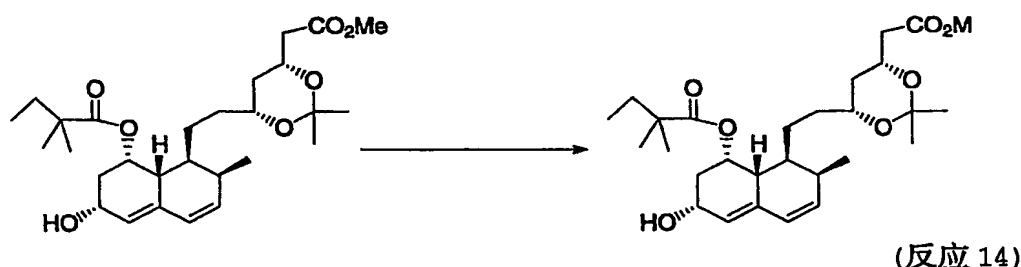
本步反应可以直接使用相应的试剂作反应的溶剂,如 2,2-二甲氧基丙烷,等等。也可以使用诸如甲苯,二氯甲烷,二氯乙烷等有机物作为反应溶剂。在此条件下,试剂和反应起始物内酯之间的比率一般来说是 1:1 到 2:1 之间。

此步反应的温度一般来说是  $-20^{\circ}\text{C}$  到  $60^{\circ}\text{C}$  之间,大多数情况下是  $0^{\circ}\text{C}$  到  $30^{\circ}\text{C}$  之间。反应一般来说是在惰性气体的保护下进行。反应使用的催化剂的量

15

为 0.1 mol% 到 100 mol%，一般来说是介于 1 mol% 到 5 mol% 之间。

第二步反应是碱催化下的水解。此步水解反应需要至少一个当量的碱，一般来说需要介于 1 到 1.5 个当量之间。反应温度介于 -20°C 到 60°C 之间，一般来说介于 0°C 到 30°C 之间。反应试剂可以是水或醇，醇如甲醇和乙醇，甲苯，或丙酮等，也可以是水和其它有机溶剂的组合。在使用组合溶液时，有时反应需要相催化剂。



第三类辉伐他汀化合物具有酸性不稳定性，在此类他汀类药物的制剂配方中需要包含必需的缓冲剂来稳定。适合于作缓冲剂的化合物可以是有机碱，如氨基糖等；无机碱，如碳酸钠，碳酸氢钠，磷酸氢二钠等；有机盐，如醋酸钠等；金属氧化物，如氧化镁等；氨基酸，如精氨酸，等等。

#### 制剂配方：

其它他汀类药物的制剂配方适合本发明辉伐他汀，如胶囊配方和片剂配方。制剂配方包括 1.0 至 10.0 毫克的有效原料药和药学上可接受的载体。简单变化原料药和乳糖的用量，而保持总重量为 100 毫克即可。

以片剂配方为例，一般来说，其是将固定比例的原料药，填充剂，润滑剂，黏合剂，崩解剂，和缓冲剂混合，碾碎均匀（一般温度控制在 50°C 以下），压片成型。

上述药学上可接受的载体是指常规的药物载体，例如：

填充剂可以是乳糖，喷雾干燥无水乳糖，微晶纤维素，粉状纤维素，硫酸钙，等等。

崩解剂可以是低取代羟丙基纤维素，Croscarmellose Sodium，胶化氧化硅胶体，羟甲基淀粉钠，微晶纤维素，交联聚乙烯吡咯烷酮，交联羧甲基纤维钠，

羧甲基淀粉钠，等等。

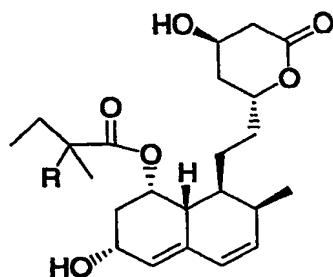
黏合剂可以是麦芽糖糊精，预胶化淀粉，聚乙烯吡咯烷酮（PVP），乙烯吡咯烷酮及乙烯基醋酸脂的共聚物（KOLLIDON VA64），等等。

润滑剂可以是微粉硅胶，硬脂酸镁，硬脂酸钙。

#### 发明实施例：

以下所给出的是几个具体的合成实例，但是这并不等于本发明仅限于这几个特例，而是包括所有在本发明定义的化合物。

#### 实施例 1：第一类辉伐他汀（Huvastatin）的合成



R=甲基

2,2-二甲基丁酸-3-羟基-8-[2-(4-羟基-6-氧代-2-四氢吡喃基)-乙基]-7-甲基-1,2,3,7,8,8a-六氢化萘酯。

室温氮气保护下，将 12.25 毫摩尔的普伐他汀溶于 100 毫升的环己烷和 12 毫升的异丙醇内。然后将 2.5 毫升的 4.91M 的氢氧化钾水溶液一次加到上述反应液中。反应混合物在室温氮气保护下搅拌 0.5 到一个小时。蒸去溶剂后得到的固体产物再溶解于 150 毫升的无水环己烷内。此溶液浓缩到 15 毫升后，加入 35 毫升的无水四氢呋喃，冷却温度到 $-35^{\circ}\text{C}$ 。

3.6 毫升的吡咯锂溶解于 30 毫升的无水四氢呋喃内后，冷却温度到 $-5^{\circ}\text{C}$ 。27.5 毫升的 1.55M 的正丁基锂慢慢加入到吡咯锂在无水四氢呋喃的溶液内并保持温度低于 $0^{\circ}\text{C}$ 。此溶液慢慢加入到上述普伐他汀钾盐溶液内并保持反应液温度低于 $-30^{\circ}\text{C}$ 。两个小时后，加入 2.36 毫升的溴甲烷并保持温度低于 $-20^{\circ}\text{C}$ 。保持此反应混合物在此温度下一小时。

将 12.0 毫升的 1.55M 的正丁基锂慢慢加入到 $-5^{\circ}\text{C}$  的吡咯 (1.6 毫升) 在无水

四氢呋喃(15.0 毫升)的溶液内, 并保持内部温度低于 0℃。如此制备的吡咯锂溶液被慢慢加入到反应混合物内并保持内部温度低于-30℃。

将反应混合物搁置一小时并保持内部温度在-30℃ 到-35℃ 之间, 然后在内部温度-20℃ 下加入另一份溴甲烷(3.01 克)。加料完毕后, 保持内部反应混合物在此温度一小时。

反应混合物被转入至 100 毫升的水中。分离出的水相用 20%的磷酸调节到 pH 值为 4.5 后, 用环己烷萃取三次(3X300 毫升)。合并在一起的环己烷萃取液用水洗两次后, 用硫酸钠干燥。

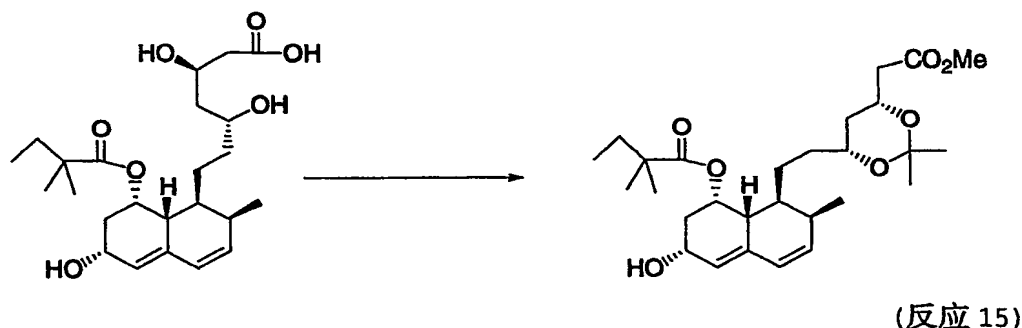
过滤得到的环己烷溶液被慢慢浓缩到 40 毫升后, 冷却至室温。过滤得到的固体粗产物经甲醇和水重结晶而得到纯净第一类辉伐他汀原料药。

#### 实例 2: 第二类辉伐他汀 (Huvastatin) 钾盐的合成

室温氮气保护下, 将 100 个毫摩尔的第一类辉伐他汀的开环羟基酸悬浮于 100 毫升的环己烷和 12 毫升的异丙醇内。然后将 101 毫升的 4.91M 的氢氧化钾水溶液逐步加入到上述反应液中。反应混合物在室温氮气保护下搅拌 0.5 到一个小时。蒸去溶剂后得到固体产物。此粗产物悬浮在甲苯中, 利用甲苯和水的共沸性将水份除去。所得到的固体产物用冷丙酮洗过后, 真空干燥得到要制备的原料药。

#### 实例 3: 第三类辉伐他汀 (Huvastatin) 的合成

第一步: 此步化学反应如下反应方程所示:

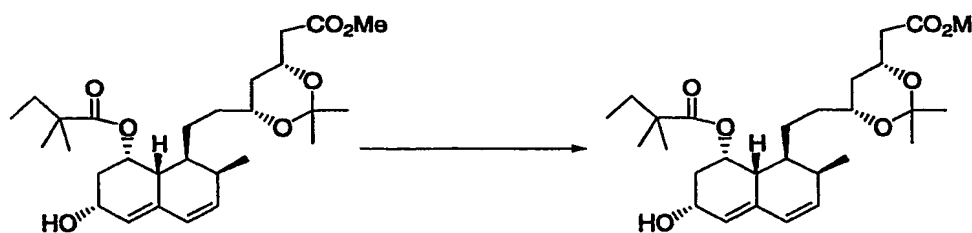


室温氮气保护下, 将 100 个毫摩尔的第一类辉伐他汀的开环羟基酸悬浮于

50 毫升的 2, 2-二甲氧基丙烷内。搅拌十几分钟直到所有的起始物均匀的分布在溶液中。然后将 5 个毫摩尔的催化剂对甲苯磺酸加到上述反应液中。反应混合物在室温氮气保护下搅拌, 直到所有的洛伐他汀完全溶解在溶液中, 所得到的透明的液体。继续搅拌 30 分钟, 然后加入 50 毫摩尔的碳酸氢钠, 搅拌 1 个小时。滤掉反应混合物中的固体, 减压下除去大部分溶液, 剩余部分用 200 毫升的乙酸乙酯和 100 毫升的饱和盐水分离。分离出的乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥。蒸干乙酸乙酯后得到所需要的缩酮开环酯中间体。

### 第二步: 缩酮开环酸钠盐的合成

此步化学反应(反应 14)如下反应方程所示 (M 是钠离子)。



将 100 个毫摩尔的缩酮开环酯悬浮于 200 毫升的蒸馏水中。室温下, 将 50% 的氢氧化钠水溶液逐步加入到缩酮开环酯在水中的悬浮混合物内, 直到得到均匀的溶液, 且调 pH 值并稳定在 12, 并保持 1 个小时后, 用少许浓盐酸将 pH 值调节到 10。产物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液浓缩得到粗产物。此粗产物悬浮在甲苯中, 利用甲苯和水的共沸性将水份除去。所得到的固体产物用冷丙酮洗过后, 真空干燥得到要制备的原料药。

实施例 4: 片剂配方: 按重量计。

成 份	所需量 (毫克)
原料药:	5.0
乳糖:	42.0
微晶纤维素:	30.0
粉状纤维素:	16.0



聚乙烯吡咯烷酮: 0.5  
Croscarmellose sodium: 5.0  
葡糖胺: 0.5  
硬脂酸镁: 1.0  
合 计: 100

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CN04/001370

International filing date: 29 November 2004 (29.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN  
Number: 2003101200308  
Filing date: 01 December 2003 (01.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 14 February 2005 (14.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**